

## مقایسه سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به لیکن پلان و افراد سالم

دکتر آرش عزیزی<sup>#۱</sup>، دکتر آرزو علائی<sup>۲</sup>

۱- دانشیار گروه دهان، فک و صورت و عضو مرکز تحقیقات جمجمه، فک و صورت دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دندانپزشکی تهران

۲- استادیار گروه دهان، فک و صورت دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دندانپزشکی تهران

### خلاصه:

**سابقه و هدف:** لیکن پلان دهانی یک بیماری التهابی پوستی مخاطی مزمن است. گرچه علت این بیماری ناشناخته است ولی بعضی عوامل از جمله استرس، کمبود آنتی اکسیدان و کمبود روی را در ایجاد این بیماری دخیل می دانند. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به لیکن پلان و افراد سالم است.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه که بصورت مورد، شاهدی انجام شد. ۴۲ بیمار مبتلا به لیکن پلان (۳۱ زن و ۱۱ مرد) بعنوان گروه مورد و ۴۲ شخص سالم (۲۹ زن و ۱۳ مرد) بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. اندازه گیری سطح سرمی روی در دو گروه انجام شد. داده های آماری با آزمون **T** و درجه معنی داری ۰/۰۵ مورد مقایسه قرار گرفتند

**یافته ها:** سرم در گروه مورد  $1/02 \pm 7/4$  و در گروه شاهد  $1/5 \pm 12/1$  میکروگرم بر دسی لیتر بود. اختلاف آماری معنی داری از لحاظ میزان روی سرم بین دو گروه مشاهده شد. ( $P < 0/01$ )

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه ما نشان داد که سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به لیکن پلان کمتر از افراد سالم بود.

**واژگان کلیدی:** لیکن پلان، روی، آنتی اکسیدانها

وصول مقاله: ۹۴/۱/۲۷ اصلاح نهایی: ۹۴/۸/۱۵ پذیرش مقاله: ۹۴/۹/۱۷

### مقدمه:

لیکن پلان دهانی یک بیماری پوستی مخاطی مزمن است. فرمهای مختلف لیکن پلان بصورت رتیکولر، پاپولر، پلاک مانند اروزیو یا آتروفیک و بولوز می باشد.<sup>(۱)</sup>

سوزش و درد در بیماران لیکن پلان اروزیو یا آتروفیک شایع است که نیاز به درمان دارند. اگرچه علت لیکن پلان ناشناخته است ولی در سالهای اخیر نقش سیستم ایمنی در ایجاد این بیماری محرز شده است. اخیراً عوامل دیگری از جمله استرس، کمبود آنتی اکسیدان و مواد مغذی مثل روی را در اتیولوژی این بیماری موثر می دانند.<sup>(۲)</sup>

روی یکی از اجزای مهم رشد اپی تلیوم می باشد که برای عملکرد سلولی و متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربیها لازم می باشد. روی در جنبه های مختلف سیستم ایمنی نقش دارد، روی برای عملکرد سلولهای ایمنی مثل نوتروفیلها، سلولهای NK، ماکروفاژها لازم است.<sup>(۳)</sup> فاگوسیتوز، از بین بردن میکروارگانیسم ها و تولید سایتوکین ها در اثر نقص و

کمبود روی دچار اشکال می شود. همچنین کمبود روی، بر سلولهای B و T اثر می گذارد و باعث کاهش سلولهای Thelper1 می شود. کاهش سلولهای T helper1 باعث افزایش سلولهای T helper2 شده که عنوان می شود که یکی از علل ایجاد لیکن پلان می باشد.<sup>(۴)</sup> همچنین باتوجه به نقش روی بعنوان یک آنتی اکسیدان در ثبات غشای سلولی، کمبود آن می تواند حذف استرس اکسیداتیو و از بین رفتن رادیکالهای آزاد را در طی فرایندهای التهابی دچار اشکال نماید که این امر نیز یکی دیگر از علل ایجاد لیکن پلان دهانی می باشد.<sup>(۴)</sup> که این امر نیز یکی از علل ایجاد بعضی بیماریها مثل لیکن پلان و پمفیگوس ویریودنتیت می باشد.<sup>(۵-۸)</sup> در یک مطالعه قلی زاده و همکارانش به این نتیجه رسیدند که میزان روی در بیماران لیکن پلان اروزیو کمتر از افراد سالم است<sup>(۹)</sup> با توجه به تعداد کم تحقیقات در مورد مقایسه میزان روی در بیماران لیکن پلان با افراد سالم، این تحقیق طراحی گردید.

میانگین و انحراف معیار روی سرم در گروه مورد  $1/0.2 \pm 7/4$  و در گروه شاهد  $1/5 \pm 12/1$  میکرو گرم بر دسی لیتر بود که اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود داشت. ( $P < 0.01$ )

در گروه مورد ۳۱ زن و ۱۱ مرد و در گروه شاهد ۲۹ زن و ۱۳ مرد وجود داشت که اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. ( $P = 0.9$ ) یافته های مربوط به اطلاعات بیماران در دو گروه و میزان روی در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک گروه مورد و شاهد

گروه های آزمایشی	مرد	زن	سن
گروه مورد	۱۱	۳۱	$42/4 \pm 3/8$
گروه شاهد	۱۳	۲۹	$43/5 \pm 2/5$
P- value	۰/۹	۰/۴	

جدول ۲- میزان میانگین و انحراف معیار روی سرم در دو گروه مورد مطالعه

گروه های آزمایشی	روی سرم	P- value
گروه شاهد	$12/1 \pm 1/5$	$P < 0.001$
گروه مورد	$7/4 \pm 1/0.2$	

#### بحث:

هدف از این مطالعه مقایسه روی در بیماران مبتلا به لیکن پلان و افراد سالم بود. عوامل متعددی بعنوان اتیولوژی لیکن پلان در نظر گرفته می شود. اگر چه علت اصلی لیکن پلان نامشخص است ولی مشخص شده است که انفیلتراسیون سلولهای T ( $CD_4$ ) بخصوص ( $CD_8$ ) در محل اتصال اپی تلیوم و بافت همبند عامل اصلی این بیماری است.<sup>(۱۰)</sup>

مطالعات کمی تاکنون در مورد مقایسه روی سرم در بیماران مبتلا به لیکن پلان و افراد سالم انجام شده است. به همین خاطر مطالعه حاضر دارای ارزش خاصی می باشد. قلی زاده و همکارانش در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که روی سرم

هدف از این تحقیق مقایسه میزان روی سرم در بیماران لیکن پلان و افراد سالم بود.

#### مواد و روش ها:

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی بود. و در بخش بیماریهای دهان واحد دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی در طی سالهای ۹۳ - ۱۳۹۲ انجام گردید.

۴۲ بیمار مبتلا به لیکن پلان ( ۳۱ زن و ۱۱ مرد ) بعنوان گروه مورد و ۴۲ فرد سالم ( ۲۹ زن و ۱۳ مرد ) بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند. بعد از بیوپسی از ضایعاتی که از لحاظ کلینیکی شبیه لیکن پلان بودند بیمارانی که فاقد هرگونه دیسپلازی در نمونه فوق بودند بعنوان گروه مورد انتخاب شدند. معیارهای خروجی بیماران شامل دیسپلازی در نمای هیستولوژی، بارداری، اختلالات ایمنی، لوپوس اریتماتوز، بیماریهای خونی، بیماریهای سیستمیک وعدم مصرف مکمل های غذایی واز جمله روی توسط بیماران در طی ۳ ماه اخیر و واکنشهای لیکنوئید مربوط به مصرف داروها یا مجاورت با پرکردگی ها بود.<sup>(۱۱)</sup> پس از تایید این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی، این مطالعه شروع شد. افراد گروه شاهد نیز ۴۲ فرد ( ۲۹ زن و ۱۳ مرد ) که جهت معاینات دوره ای به بخش بیماریهای دهان مراجعه نموده بودند و هیچکدام از معیارهای خروج مشابه افراد گروه مورد را نداشتند، انتخاب شدند. بیماران هر دو گروه از لحاظ سن و جنس مشابه سازی شدند. به افراد گروه مورد این تحقیق توضیحات کامل داده شد و پس از کسب رضایت کتبی از افراد هر دو گروه ۳ میلی لیتر خون در حالت ناشناز ایشان گرفته شد. جهت ارزیابی روی سرم از کیت Beckman Instruments Inc , Ligid-stat ( Carlsbad, CA ) استفاده شد. یافته ها در دو گروه با آزمون T و درجه معنی داری  $P < 0.05$  و نرم افزار Spss18 مورد مقایسه قرار گرفتند.

#### یافته ها:

میانگین و انحراف معیار سن در گروه مورد  $42/4 \pm 3/8$  و در گروه شاهد  $43/5 \pm 2/5$  که اختلاف آماری معنی داری از لحاظ سن بین دو گروه وجود نداشت. ( $P = 0.4$ )

در بیماران لیکن پلان کمتر از افراد سالم است که مشابه مطالعه ما می باشد.<sup>(۹)</sup>

علت کاهش روی در بیماران لیکن پلان را می توان به خواص روی در رشد و ترمیم و تقویت سیستم ایمنی مرتبط دانست. روی خاصیت آنتی اکسیدان و ضد التهابی دارد. همانگونه که در بعضی از مطالعات نشان داده شده است یکی از علل احتمالی لیکن پلان کاهش آنتی اکسیدان سرم و بزاق می باشد.<sup>(۶)</sup> از اینرو کاهش روی می تواند با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی آن یکی از علل ایجاد لیکن پلان باشد. جذب لکوسیتها به محل اتصال اپی تلیوم و بافت همبند باعث تولید سیتوکین های خاصی می شود که ایجاد رادیکال آزاد اکسیژن می نماید. که این رادیکالهای آزاد در صورت کمبود آنتی اکسیدان های سرمی باعث ایجاد آپوپتوز سلولی می شود که یک نشانگر شروع کننده لیکن پلان می باشد.<sup>(۱۱)</sup>

مطالعات نشان داده است که تجویز روی به افراد سالم باعث کاهش MDA (Malondialdehyde) می شود. که از اجزای مهم اکسیدان ها می باشند.<sup>(۱۲)</sup> روی بطور معکوس ژنهای عرضه کننده سیتوکائین های التهابی از قبیل TNF آلفا و IL-1 بتا را تنظیم می کند که مشخص شده است که این سیتوکیتها تحریک کننده تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن هستند پس کاهش روی باعث تولید بیشتر رادیکالهای آزاد می شود. همچنین مشخص شده است که روی یک ماده آنتی آپوپتیک است. روی همچنین یک نگهدارنده سلولی است که پروتئینها و اسید نوکلئیک را از دژنراسیون حفظ می نماید. مکانیسمی که در لیکن پلان رخ می دهد.<sup>(۱۳)</sup> Hennig و همکاران اهمیت روی در حفظ ثبات سلولهای اندوتلیال و فانکشن آنها را ثابت نمودند.<sup>(۱۴)</sup>

مطالعات در موشهای آزمایشگاهی نشان داده است که کمبود روی باعث ایجاد ضایعات زخمی در اپی تلیوم مخاط معده - روده ای شده است.<sup>(۱۵)</sup>

همانطور که اشاره شد کمبود روی می تواند باعث آپوپتوز سلولی شود که یکی از مکانیسمهای اصلی ایجاد لیکن پلان می باشد.<sup>(۱۵)</sup> همچنین روی در ترمیم زخمی بسیار موثر و

مفید است. روی در ری اپیتیلیالیزاسیون بافتی موثر است.<sup>(۱۶)</sup> Cario و همکارانش نقش روی را در ترمیم بافتی نشان داده اند. خاصیت ترمیم روی در اپی تلیوم و مو و ناخن توسط ایشان مورد تائید قرار گرفته شده است.<sup>(۱۷)</sup>

نشان داده شده است که تجویز روی در بیماری که تحت رادیوتراپی هستند باعث بهبود زخمهای دهانی می شود.<sup>(۱۸)</sup> یکی دیگر از خصوصیات مهم روی عملکرد ضد التهابی آن است. در بسیاری از بیماریهای التهابی مثل آسم و آرتریت روماتوئید میزان نیتریک اسید افزایش می یابد. ابو محمد و همکاران در مطالعه خود نشان داده است که روی می تواند از تولید لیپوساکارید و اینترلوکین ۱ بتا جلوگیری نماید. این عناصر تولید و ایجاد اسیدنیتریک را افزایش می دهند.<sup>(۱۹)</sup> همچنین روی بدلیل جلوگیری از فعالیت NF-K $\beta$  که یک ژن پیش التهابی است می تواند خاصیت ضد التهابی داشته باشد. همانگونه که مشخص شده است یکی از شاخصه های لیکن پلان وجود انفیلتراسیون سلولهای التهابی بخصوص CD8 در محل التهاب سلولهای اپی تلیوم و بافت همبند است که با توجه به مطالب گفته شده در بالا کمبود روی می تواند مانع این روند التهابی و شکل گیری لیکن پلان شود.<sup>(۲۰)</sup> همچنین کمبود روی می تواند باعث سوئیچ سلولهای Th1 به Th2 شود که این تغییر باعث افزایش میزان IL4 و IL5 و لکوترین B4 و پروستاگلاندین E2 که در پاتوژن بیماریهای التهابی مثل آسم، بیماریهای آلرژیک و لیکن پلان نقش مهمی دارند.<sup>(۲۱)</sup>

### نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان روی در بیماران مبتلا به لیکن پلان نسبت به افراد سالم کمتر بود.

## References:

1. Jones Kb, Jordan R. White lesions in the oral cavity :Clinical presentation ,diagnosis ,and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2015;34(4):161-170
2. Shirzad A, Pouramir M, Seyedmajidi M, Jenabian N, Bijani A, Motalebnejad M. Salivary total antioxidant capacity and lipid peroxidation in patients with erosive oral lichen planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2014 ;8(1):35-9
3. Hashemy SI, Gharaei S, Vasigh S, Kargozar S, Alirezai B, Jahed Keyhani F, et al. Oxidative stress factors and C-reactive protein in patients with oral lichen planus before and 2 weeks after treatment. *J Oral Pathol Med* 2015 Jun 8.
4. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc activates NF-KappaB in HUT-78 cells. *J Lab Clin Med* 2001;138(4):250-6
5. Azizi A, Lawaf S. The comparison of efficacy of ad corty l ointment and topical tacrolimus in treatment of erosive oral lichen planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2007 Fall;1(3):99-102
6. Abdolsamadi H, Rafieian N, Goodarzi MT, Feradmal J, Davoodi P, Jazayeri M , et al. Levels of salivary antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with oral lichen planus and healthy individuals. *Chonnam Med J* 2014;50(2):58-62
7. Azizi A, Lawaf S. The management of oral pemphigus with systemic corticosteroid and dapsone. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2008;2(1):33-7
8. Azizi A, Ranjbari A, Ghafari MA, Jahan F. Comparative evaluation of lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase (AST) levels in periodontal disease. *Journal of Isfahan Dental School* 2011;7(3):271-77
9. Gholizadeh N, Mehdipour M, Najafi Sh, Bahramian A, Garjani Sh, Khoeini Poorfar H. Evaluation of the serum zinc in erosive and non-erosive oral lichen planus . *J Dent (Shiraz)* 2014; 15(2): 52-6
10. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidant redox status and disease: Is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Rep* 2004;9:145-52
11. Sezer E, Ozugurlu F, Ozyurt H, Sahin S, Etikan I. Lipid peroxidation and antioxidant status in lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2007;32(4):430-4
12. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Anti-oxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med* 2004;37(8):1182-90.
13. Javawardena R, Ranasinghe P, Galappaththy P, Malkanthi R, Constantine G, Katulanda P. Effects of zinc supplementation on diabetes mellitus :a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2012;19(4):13
14. Hennig B, Wang Y, Ramasamy S, McClain CJ. Zinc deficiency alters barrier function of cultured porcine endothelial cells *J Nutr* 1992;122(6):1242-7.
15. Cui L, Takagi Y, Sando K, Wasa M, Okada A. Nitric oxide synthase inhibitor attenuates inflammatory lesions in the skin of zinc-deficient rats. *Nutrition* 2000;16(1):34-41.
16. Krajewska M, Wang HG, Krajewski S, Zapata JM, Shabaik A, Gascoyne R. Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of expression of CPP32 (Caspase-3), a cell death protease. *Cancer Res* 1997;57(8):1605-13.
17. Cario E, Jung S, Harder D, Heuresse J, Schulte C, Sturm A, Wiedenmann B, et al. Effects of exogenous zinc supplementation on intestinal epithelial repair in vitro. *Eur J Clin Invest* 2000;30(5):419-28.
18. Azizi A, Rezaei M. Prevalence of candida species in the oral cavity of patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2009;3(3):78-81
19. Abou-Mohamed G, Papapetropoulos A, Catravas JD, Caldwell RW. Zn<sup>2+</sup> inhibits nitric oxide formation in response to lipopolysaccharides: implication in its anti-inflammatory activity. *Eur J Pharmacol* 1998 12;341(2-3):265-72.
20. Haase H, Rink L. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annu Rev Nutr* 2009; 29: 133-52
21. Wellinghausen N, Rink L. The significance of zinc for leukocyte biology. *J Leukoc Biol* 1998;64(5):571-7.